


## 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1204号	氏 名	森田 茜
論文審査担当者	(主査) 教授 田辺 光男 (副査) 教授 中原 努 (副査) 教授 服部 成介 (副査) 教授 供田 洋		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「マウス網膜における新規異常血管形成モデルの確立とその応用」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>血管のネットワーク形成の過程には、血管内皮成長因子 (VEGF)等の血管新生関連因子が重要な役割を演じている。網膜では、発達期の血管形成抑制はその後の異常なパターンの血管新生のトリガーとなるほか、旺盛な血管新生は未熟児網膜症の発症につながる。この異常な血管新生は組織の低酸素に起因する VEGF の発現増加により引き起こされると考えられ、抗 VEGF 薬が治療に使用されるが、抗 VEGF 作用の消失は再び血管新生を引き起こしてしまう。森田氏は、異常血管の新生を選択的に抑制するような薬物を見出すためには、先ずこの異常な網膜血管の形成機序の十分な理解が必須であると考えた。</p> <p>異常血管新生の機序解析や治療薬の探索研究には、新生仔マウスの酸素誘導網膜症モデルが広く用いられ、7日齢のマウスを5日間に渡り75%高酸素濃度下に飼育後に通常大気下に戻すことで作製される。この網膜異常血管新生モデルでは、ヒトの未熟児網膜症と類似した硝子体方向への血管新生は認められるが、血管形成領域と血管未形成領域に境界線が生じるなどの異常は認められない。そこで、森田氏は、新生仔マウスに本来備わっている網膜血管形成プログラムを薬理学的に乱すことで新規の異常血管形成モデルの確立を目指し、次にそれを用い形成される血管の異常性と異常血管形成の機序解明を行った。</p> <p>まず初めに、新生仔マウスの網膜表層血管形成初期(出生当日と翌日)あるいは中期(4日後と5日後)に一時的な網膜血管形成抑制を引き起こすことを目的に、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 KRN633 を皮下投与(5 mg/kg あるいは 10 mg/kg)し、その後の血管形成について詳細な検討を行った。網膜表層血管形成初期に KRN633 を投与した場合(初期抑制モデル)、網膜末端への血管網の進展が遅れ、形成された血管網には毛細血管が密に存在するようになったほか、動・静脈の数の減少や動静脈の交叉箇所が増加などの血管パターンの異常も認められた。これは酸素誘導網膜症モデルとも一致した。一方、網膜表層血管形成中期に</p>			

KRN633 を投与した場合(中期抑制モデル)、初期抑制モデルと同様に網膜末端への血管網の進展が遅れたが、網膜末端への血管網進展は一時的に停止し、既存の毛細血管が脱落した網膜中心領域での血管形成が優先的に生じた。しかし末端への血管新生は遅れ、その後に形成された血管網の先端部では太く形態が異なる血管が見られた。すなわち、中期抑制モデルは従来の酸素誘導網膜症モデルでは認められない「血管形成領域・未形成領域に境界線が生じるというヒトの未熟児網膜症の特徴」を有している。


森田氏は以前に、血管が表層部を覆った後に深部へと血管が進展する正常な網膜とは違い、この初期抑制モデルでは血管が表層部を覆う前に深部血管が形成され始めることを既に明らかにしている。網膜表層及び深層の血管形成に網膜神経細胞が関与していることが既に報告されていることから、次に、網膜表層と深層の血管がいずれも形成途中である初期抑制モデルを用いて各層の血管形成における視神経節細胞の役割を検討した。網膜表層に存在する視神経節細胞を、過剰量の NMDA を硝子体内に投与することで脱落させた。その結果、表層の既存血管から深層へと向かう垂直方向の血管新生が抑制され、深層の血管形成が抑制されることを見出した。一方、表層の血管形成に遅延は生じなかった。従って、網膜表層に存在する視神経節細胞は、深層の血管形成において重要な役割を担うことが明らかとなった。

中期抑制モデルでは、血管新生が一時的に抑制される血管未形成領域と血管新生が優先される血管退縮領域という 2 つの領域が存在する。そこで最後に、このモデルで見られる網膜血管の方向性調節機序のメカニズムを検討した。その結果、血管未形成領域では血管退縮領域に比べ低酸素環境がより重度であり、低酸素環境により産生が亢進する VEGF の発現が強く認められた。すなわち、正常な血管新生では VEGF の至適濃度が存在し、過剰量では血管内皮細胞の遊走を抑制することにより血管新生を抑制すること、また血管網先端部では血管の伸長方向や径の調節に関わる血管内皮細胞の分裂配向性に異常を生じて太い形態異常を示す血管が形成されることを見出した。一方、血管退縮領域では弱い VEGF 発現しか認められず、この領域における効率的な血管新生と関係していると考えられた。

今回の研究において、VEGF シグナルを一時的に阻害して作製する 2 種類の新規異常血管形成モデルを確立し、それらを用いて、網膜表層から深層への血管形成において視神経節細胞が重要な役割を担うこと、さらに従来の網膜異常血管新生モデルでは認められなかったヒトの未熟児網膜症の特徴の一つである血管形成領域と血管未形成領域の境界線が、VEGF の濃度差によって境界線が引かれる可能性を示した。また、本研究で見出された新規異常血管形成モデルは、異常血管形成機序の詳細な解明研究や異常血管形成を伴う疾患の新規治療薬の探索研究にも有用であることが期待される。従って、森田氏による本研究は、博士(薬科学)の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上

# 最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 <b>1 2 0 4</b> 号	氏 名	森田 茜												
論文審査担当者	<table><tr><td>(主査)</td><td>教授</td><td>田辺 光男</td></tr><tr><td>(副査)</td><td>教授</td><td>中原 努</td></tr><tr><td>(副査)</td><td>教授</td><td>服部 成介</td></tr><tr><td>(副査)</td><td>教授</td><td>供田 洋</td></tr></table> 			(主査)	教授	田辺 光男	(副査)	教授	中原 努	(副査)	教授	服部 成介	(副査)	教授	供田 洋
(主査)	教授	田辺 光男													
(副査)	教授	中原 努													
(副査)	教授	服部 成介													
(副査)	教授	供田 洋													
<p><u>成 績</u></p> <p>合 格</p> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>論文審査担当者は、平成30年1月26日に審査委員会を開催し、森田 茜氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な合格があるものと認め、合格と判定した。</p> <p>以 上</p>															